

УДК 547.94:547.823

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СЕЛЕНЕНИЛАМИДА НА ОСНОВЕ ЦИТИЗИНА И 2-(ХЛОРСЕЛАНИЛ)ПИРИДИН-1-ОКСИДА

© 2020 г. А. В. Борисов^{a,*}, Ж. В. Мацулевич^a, Г. Н. Борисова^a, В. К. Османов^a,
В. И. Наумов^a, С. А. Залепкина^b, В. Ф. Смирнов^b

^a Нижегородский государственный технический университет имени Р. Е. Алексеева,
ул. Минина 24, Нижний Новгород, 603950 Россия

^b Нижегородский государственный университет имени Н. И. Лобачевского, Нижний Новгород, 603950 Россия
*e-mail: avb1955@rambler.ru

Поступило в Редакцию 25 августа 2020 г.

После доработки 25 августа 2020 г.

Принято к печати 4 сентября 2020 г.

Реакцией (–)-цитизина с 2-(хлорселанил)пиридин-1-оксидом синтезирован соответствующий селенениламид и выявлена его биологическая активность по отношению к микромицетам *Aspergillus oryzae*.

Ключевые слова: (–)-цитизин, селененилхлорид, селенениламид

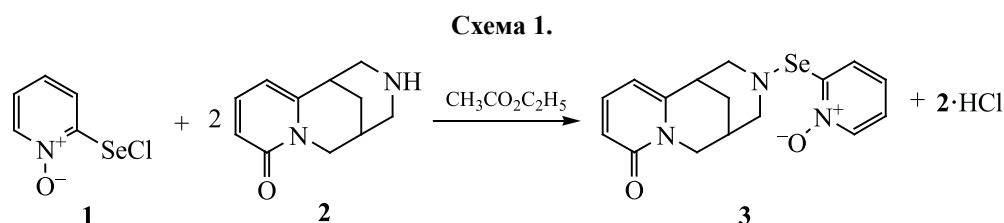
DOI: 10.31857/S0044460X20120215

В последние годы химия селенорганических соединений чрезвычайно интенсивно развивается, а отдельные селенсодержащие реагенты находят применение в современном органическом синтезе, например, в производстве лекарственных средств и биоактивных препаратов различного назначения [1, 2]. Одними из таких реагентов, используемыми для функционализации соединений различных классов, являются органилселененилгалогениды. Например, на реакции селененилгалогенирования аминов основан синтез селенениламидов, обладающих потенциально высокой биологической активностью. Так, в синтезе препарата Эбселен (2-фенил-1,2-бензоселеназол-3-он) [3, 4], применяемого при лечении ишемического инсульта и являющегося по структуре циклическим селенениламидом, а также его многочисленных аналогов, ключевой стадией является селененирование аминокруппы [5, 6].

Недавно нами был синтезирован уникальный по структуре 2-(хлорселанил)пиридин-1-оксид 1

и показано, что он реагирует с алкенами по схеме полярного циклоприсоединения с замыканием цикла атомом кислорода N-оксидной группы с образованием производных пиридо[1,2-*b*][1,4,2]-оксаселеназин-5-ия [7, 8]. В то же время реакции селененилхлорида **1** с аминами не были изучены, хотя такие исследования представляются перспективными, поскольку ранее нами было показано, что производные 2-селанилпиридин-1-оксида, прекурсора в синтезе реагента **1**, характеризуются высокой биологической активностью по отношению к микромицетам – активным деструкторам промышленных материалов [9, 10].

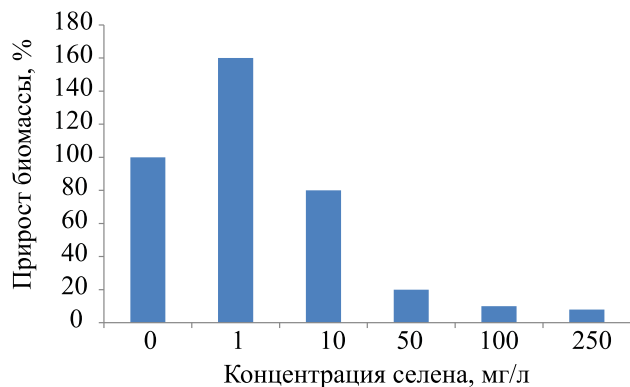
В настоящей работе изучены взаимодействие селененилхлорида **1** с (–)-цитизином **2** и действие образующегося 2-(6-оксо-7,11-диазотрицикло[7.3.1.0^{2,7}]-тридека-2,4-диен-11-илселанил)-пиридин-1-оксида **3** на прирост биомассы микроскопических грибов *Aspergillus oryzae*. Как известно, природное соединение **2** обладает широким спектром биологической активности [11, 12]. В



настоящее время проводятся интенсивные исследования по синтезу производных цитизина и открываются новые практически полезные свойства его производных [13–15], что и обусловило выбор цитизина в качестве амина.

Нами разработана методика селененирования цитизина **2** селененилхлоридом **1**, позволяющая получать целевой продукт **3** с высоким выходом. Обычно при селененировании аминов в качестве акцептора выделяющегося HCl применяют триэтиламин [6, 16]. Мы установили, что при использовании традиционной методики селененирования цитизина образуется смесь селенениламида **3** и гидрохлорида триэтиламина, из которой выделить целевой селенениламид в чистом виде не удастся. В связи с этим, реакцию селененилхлорида **1** с цитизином **2** проводили при комнатной температуре в этилацетате при соотношении реагентов 1:2, что обеспечивает легкое отделение образующегося в ходе реакции кристаллического гидрохлорида цитизина ($2 \cdot \text{HCl}$) фильтрованием, затем из этой соли регенерировали цитизин (схема 1).

Строение соединения **3** доказано методом спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и подтверждено данными элементного анализа. Отнесение сигналов оксипиридинильного фрагмента и цитизинильного остова в спектрах ЯМР селенениламида **3** согласуется с литературными данными [7, 8, 17].



Влияние концентрации селена в питательной среде на прирост биомассы *Aspergillus oryzae*.

Результаты исследования влияния концентрации селена, содержащегося в соединении **3**, на прирост биомассы микромицета *Aspergillus oryzae* представлены на рисунке. Биомасса контрольного образца, не содержащего добавки соединения **3**, принята за 100%.

Из полученных данных следует, что в присутствии в питательной среде селена в концентрации 1 мг/л значительно увеличивался рост биомассы *Aspergillus oryzae*, тогда как при дальнейшем увеличении его концентрации в среде наблюдалось ингибирование роста биомассы микромицета. Наибольшее подавление роста наблюдалось при концентрациях, превышающих 100 мг/л. Таким образом, наличие селена в низких концентрациях способствует росту биомассы микроскопических грибов, что подтверждает статус селена как необходимого микроэлемента. Однако при повышении концентрации селена в среде начинает проявляться его токсическое действие. Аналогичные результаты были получены ранее в работе [18], в которой отмечались активация роста биомассы гриба *Pleurotus eryngii* по сравнению с контролем при его культивировании в средах, содержащих селен в интервале концентраций 1–100 мкмоль/л, и ингибирование роста биомассы при дальнейшем увеличении концентрации селена. По-видимому, выявленные эффекты связаны с нарушением окислительно-восстановительного равновесия в клетках при высоких концентрациях селена, а также его влиянием на ферменты, участвующие в защите от окислительного стресса (пероксидазы, лакказы).

Таким образом, впервые проведено селененирование (–)-цитизина и по реакции с 2-(хлорселанил)-пиридин-1-оксидом с высоким выходом синтезирован соответствующий селенениламид. Выявлены особенности влияния добавок селенениламида на прирост биомассы микромицетов *Aspergillus oryzae*. Установлено, что при невысоких концентрациях селеносодержащая добавка стимулирует рост микроскопических грибов, а при высоких концентрациях подавляет их жизнедеятельность.

В работе использовали (–)-цитизин производства фирмы «Acros Organics». Селененилхлорид **1** получали по методике [7]. В биологических экспериментах использовали тест-культуры грибов *Aspergillus oryzae*, полученные из Всероссийской коллекции микроорганизмов. Очистку и сушку растворителей проводили по известным методикам [19].

2-(6-Оксо-7,11-дiazотрицикло[7.3.1.0^{2,7}]-тридека-2,4-диен-11-илселанил)пиридин-1-оксид (3). К 0.104 г (0.5 ммоль) селененилхлорида **1** в 10 мл этилацетата при 25°C приливали 0.19 г (1 ммоль) цитизина **2** в 10 мл этилацетата. Полученную смесь перемешивали 30 мин, затем отфильтровывали образовавшийся осадок, промывали этилацетатом и сушили в вакууме. Получали 0.11 г (98%) солянокислого цитизина 2·HCl) с т. пл. 220–222°C (т. пл. 218°C [20]). Фильтрат упаривали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из CH₂Cl₂. Выход 0.173 г (96%), т. пл. 65–67°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.79 д (1H, H^{13_{анти}}, ²J = 11.1 Гц), 1.88 д (1H, H^{13_{син}}, ²J = 11.1 Гц), 2.56 д. д (1H, H⁹, ³J = 6.1, ³J = 3.0 Гц), 2.75 д (1H, H^{12_{акс}}, ²J = 9.6 Гц), 2.82 д (1H, H^{10_{акс}}, ²J = 12.1 Гц), 3.06 д (1H, H¹, ³J = 2.5 Гц), 3.17 д. т (1H, H^{12_{экви}}, ²J_{HH} = 9.6, ³J_{HH} = 1.8 Гц), 3.28 д (1H, H^{10_{экви}}, ²J_{HH} = 12.1 Гц), 3.77 д. д (1H, H^{8_{акс}}, ²J_{HH} = 15.4, ³J_{HH} = 6.7 Гц), 4.04 д (1H, H^{8_{экви}}, ²J_{HH} = 15.4 Гц), 6.15 д. д (1H, H³, ³J_{HH} = 6.9, ³J = 0.8 Гц), 6.39 д. д (1H, ³J_{HH} = 8.8, ³J_{HH} = 1.1 Гц), 7.16 д. д (1H, H⁴, ³J_{HH} = 8.8, ³J_{HH} = 6.9 Гц), 7.30 д. д (1H, H⁵, ³J_{HH} = 7.3, ³J_{HH} = 6.2), 7.38 д. д (1H, H^{4'}, ³J_{HH} = 7.8, ³J_{HH} = 7.3 Гц), 7.59 д (1H, H⁷, ³J_{HH} = 7.8 Гц), 8.22 д (1H, H^{6'}, ³J_{HH} = 6.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 21.55 (C¹³), 27.5 (C⁹), 34.95 (C¹), 49.9 (C⁸), 52.7 (C¹⁰), 53.5 (C¹²), 104.4 (C³), 115.6 (C⁵), 115.9 (C^{3'}), 127.7 (C^{5'}), 128.5 (C^{4'}), 138.2 (C^{6'}), 138.4 (C⁴), 151.7 (C²), 152.5 (C^{2'}), 162.7 (C⁶). Найдено, %: C 52.95; H 4.68; N 11.54. C₁₆H₁₇N₃O₂Se. Вычислено, %: C 53.05; H 4.73; N 11.60.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Agilent DDR2 400 (рабочая частота 400 и 100 МГц для ядер ¹H и ¹³C) в ДМСО-*d*₆. Химический сдвиг определяли относительно сигналов остаточных протонов растворителя.

Методика биологических экспериментов. Суспензию спор грибов *Aspergillus oryzae* помещали в жидкую питательную среду следующего состава

(г/л): NaNO₃ – 2.00, KH₂PO₄ – 0.70, K₂HPO₄ – 0.30, KCl – 0.50, MgSO₄·7H₂O – 0.50, FeSO₄·7H₂O – 0.01, сахароза – 30.00. Культивирование проводили при температуре 27±2°C в перемешивающих устройствах марки ПЭ-0034 (Экоприбор, Россия), которые обеспечивали встряхивание колб со скоростью 180 об/мин. После культивирования в течение 7 сут мицелий отфильтровывали, и равные по массе образцы мицелия вносили в колбы со свежей питательной средой, затем добавляли 5 мл раствора соединения **3** в ДМСО в концентрациях по селену 1, 10, 50, 100 и 250 мг/л или 5 мл ДМСО в контрольном эксперименте. Через 7 сут мицелий отфильтровывали, сушили до постоянной массы и взвешивали.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Organoselenium Compounds in Biology and Medicine: Synthesis, Biological and Therapeutic Treatments / Eds V.K. Jain, K.I. Priyadarsini. London: The Royal Society of Chemistry, 2018. 457 p.
2. Organoselenium Chemistry: Between Synthesis and Biochemistry / Ed. C. Santi. Perugia: Bentham Science Publishers, 2014. 563 p.
3. Muller A., Cadenas E., Graf P., Sies H. // Biochem. Pharmacol. 1984. Vol. 33. N 20. P. 3235. doi 10.1016/0006-2952(84)90083-2
4. Sies H., Masumoto H. // Adv. Pharmacol. 1996. Vol. 38. P. 229. doi 10.1016/S1054-3589(08)60986-2
5. Mlochowski J., Gryglewski R.J., Inglot A.D., Jakubowski A., Juchniewicz L., Kloc K. // Lieb. Ann. Chem. 1996. P. 1751. doi 10.1002/jlac.199619961108
6. Elsherbini M., Hamama W.S., Zoorob H.H., Bhowmick D., Mugesh G., Wirth T. // Heteroatom Chem. 2014. Vol. 25. N 5. P. 320. doi 10.1002/hc.21164
7. Askerov R.K., Matsulevich Z.V., Borisova G.N., Zalepkina S.A., Smirnov V.F., Grishina M.M., Dorovatovskii P.V., Borisov A.V., Khrustalev V.N. // Acta Crystallogr. (E). 2016. Vol. 72. P. 1864. doi 10.1107/S2056989016018946
8. Борисов А.В., Мацулевич Ж.В., Османов В.К. // ХГС. 2010. № 6. С. 953; Борисов А.В., Matsulevich Zh.V., Osmanov V.K. // Chem. Heterocycl. Compd. 2010. Vol. 46. N 6. P. 775. doi 10.1007/s10593-010-0586-y
9. Залепкина С.А., Артемьева М.М., Безруков М.Е., Смирнова О.Н., Захарова Е.А., Смирнов В.Ф., Борисов А.В., Мацулевич Ж.В. // Экология и про-

- мышленность России. 2018. Т. 22. № 1. С. 56. doi 10.18412/1816-0395-2018-1-56-61
10. Залепкина С.А., Смирнов В.Ф., Борисов А.В., Матсулевич Ж.В. // Генетика. 2019. Т. 55. № 3. С. 280; Zalepkina S.A., Smirnov V. F., Borisov A.V., Matsulevich Z.V. // Russ. J. Genetics. 2019. Vol. 55. N 3. P. 301. doi 10.1134/S1022795419030177
 11. Rouden J., Lasne M.-C., Blanchet J., Baudoux J. // Chem. Rev. 2014. Vol. 114. N 1. P. 712. doi 10.1021/cr400307e
 12. Paduszyńska A., Banach M., Rysz J., Dąbrowa M., Gąsiorek P., Bielecka-Dąbrowa A. // Curr. Pharm. Des. 2018. Vol. 24. N 37. P. 4413. doi 10.2174/1381612825666181123124733
 13. Hirschhäuser C., Haseler C. A., Gallagher T. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2011. Vol. 50. N 22. P. 5162. doi 10.1002/anie.201100441
 14. Zhong H.J., Lee B.R., Boyle J.W., Wang W., Ma D.L., Hong Chan P.W., Leung C.H. // Chem. Commun. 2016. Vol. 52. N 34. P. 5788. doi 10.1039/c6cc01079b
 15. Niwetmarin W., Campello H.R., Sparkes H.A., Aggarwal V.K., Gallagher T. // Org. Biomol. Chem. 2018. Vol. 16. N 32. P. 5823. doi 10.1039/C8OB01456F
 16. Hiroi K., Sato S. // Synthesis. 1985. Vol. 1985. N 6–7. P. 635. doi 10.1055/s-1985-34139
 17. Кулаков И.В., Нукенов О.А., Турдыбеков Д.М., Турдыбеков К.М. // ХПС. 2010. Т. 46. № 2. С. 216; Kulakov I.V., Nurkenov O.A., Turdybekov D.M., Turdybekov K.M. // Chem. Nat. Compd. 2010. Vol. 46. N 2. P. 257. doi 10.1007/s10600-010-9582-9
 18. Kim Y.H., Lee H.-S., Kwon H.-J., Patnaik B.B., Nam K.-W., Han Y.S., Bang I.-S., Han M.-D. // World J. Microb. Biot. 2014. Vol. 30. N 7. P. 2101. doi 10.1007/s11274-014-1636-x
 19. Armarego W.L.F., Chai C.L.L. Purification of Laboratory Chemicals. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2009. 760 p.
 20. Dictionary of Alkaloids / Eds. J. Buckingham, K.H. Baggeley, A.D. Roberts, L.F. Szaby. London; New York: Taylor and Francis Group, 2010. 515 p.

Synthesis and Biological Activity of Selenenylamide Based on Cytisine and 2-(Chloroselanyl)pyridine-1-oxide

A. V. Borisov^{a,*}, Zh. V. Matsulevich^a, G. N. Borisova^a, V. K. Osmanov^a, V. I. Naumov^a, S. A. Zalepkina^b, and V. F. Smirnov^b

^a R. E. Alekseev Nizhny Novgorod State Technical University, Nizhny Novgorod, 603950 Russia

^b N.I. Lobachevskii Nizhny Novgorod State University, Nizhny Novgorod, 603950 Russia

*e-mail: avb1955@rambler.ru

Received August 25, 2020; revised August 25, 2020; accepted 4 September 2020

The reaction of (–)-cytisine with 2-(chloroselanyl)pyridine-1-oxide afforded the corresponding selenenylamide. Its biological activity against *Aspergillus oryzae* micromycetes was revealed.

Keywords: (–)-cytisine, selenenyl chloride, selenenylamide